

## LE SYSTEME DES PHAGOCYTES MONONUCLEES

### I- INTRODUCTION

Les monocytes font partie du **système des phagocytes mononucléés**: ils proviennent de progéniteurs et de précurseurs médullaires, sont présents dans le sang pendant 1-2 jour, puis migrent dans les tissus où ils vont vivre plusieurs mois après s'être transformés en macrophage à fonction macrophagique et immunitaire.

Ils représentent 2 à 10 % des leucocytes dans la formule, soit 0.2 à 1G/ L (adulte). Jusqu'à 1.2 G/L chez le nouveau né.

### II- ORIGINE DES MONOCYTES: MONOCYTOPOÏESE

#### La moelle osseuse

Elle débute par des **progéniteurs très indifférenciés = CFU-GEMM** (Colony Forming Unit Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire) qui sous l'influence de diverses cytokines (SCF, FLT3-L, GM-CSF, IL-3) vont donner naissance à des progéniteurs plus différenciés.

Ces **progéniteurs myéloïdes plus différenciés = CFU-GM** (Granulocytaire et monocytaire), vont proliférer en présence d'IL-3 et de GM-CSF (Granulocyte Monocyte - CSF). Ensuite, la présence supplémentaire de G-CSF stimule l'orientation vers les CFU-G (qui donneront naissance à la lignée neutrophile), alors que la présence supplémentaire de **M-CSF** différencie vers les progéniteurs **CFU-M** puis vers les précurseurs monocytaires.

Temps de différenciation des CFU-GEMM en monocytes médullaires = environ 4-5 j.

Le monocyte médullaire réside dans la MO 1 jour puis migre dans le sang périphérique où il circule 1-4 jours avant de sortir des capillaires (diapédèse active) pour se localiser dans les tissus de l'organisme. Il se transforme en histiocyte, à fonction macrophage et immune, et vit 3 mois à 3 ans.

A la différence des polynucléaires neutrophiles, les monocytes sont encore capable de proliférer (bien que faiblement), mais surtout de synthétiser de nombreux composants (cytokines, autres).

### III- ASPECTS MORPHOLOGIQUES

#### 3.1. Morphologie des monocytes dans le sang

Grande cellule (capacité d'étalement importante): 15 – 25  $\mu\text{m}$  de diamètre, arrondie ou quadrangulaire, avec rapport N/C = 0,5 à 0,6. Leur noyau est très polymorphe et irrégulièrement contourné, parfois "serpentiniforme" ou réniforme.

La chromatine a un aspect violacé et apparaît plus finement dessinée que dans le polynucléaire neutrophile. Le cytoplasme est gris-bleu avec une texture floconneuse et contient quelques granulations azurophiles très fines (que l'on devine plus qu'on ne voit réellement : c'est ce que l'on appelle une fine poussière de granulations). Des vacuoles cytoplasmiques sont parfois visibles, liées pour partie au contact prolongé (> 4H) avec l'EDTA.

#### 3.2. Dans la moelle osseuse

- On trouve 2-4% de monocytes dans le myélogramme normal.
- Leur morphologie est pour moitié identique à celle des monocytes sanguins et pour moitié un peu plus immatures: le noyau est moins indenté (ovalaire ou à peine réniforme), le cytoplasme un peu plus bleuté, et les granulations sont nettement visibles (et non une poussière de granulations peu individualisables). Ces cellules sont appelées parfois monocytes médullaires, promonocytes, monocytes activés ou monocytes "jeunes" par rapport aux monocytes "sanguins". La distinction est sans intérêt en pratique quotidienne (parfois ces cellules sont difficiles à différencier de promyélocytes peu granuleux).
- Les monoblastes sont très rares, partageant leurs critères morphologiques avec les myéloblastes et les promyélocytes. A l'état normal on ne les différencie pas des myéloblastes.

#### 3.3. Morphologie dans les tissus

**Les monocytes vont se transformer en macrophage.** Le noyau devient soit arrondi soit hyperlobulé, puis va devenir ovalaire, excentré dans la cellule, et la chromatine se condense et forme un réseau (= réticulée) sans nucléole net (parfois petit nucléole bleu). Le cytoplasme grandit jusqu'à une taille de 20-80  $\mu\text{m}$  de diamètre; il est clair et contient quelques vacuoles et de rares granulations. L'activité de phagocytose (macrophagie) est franche, provoquant l'accumulation progressive dans le cytoplasme de débris de taille et de couleur variable: ce sont les histiocytes-macrophages.

**Selon la localisation tissulaire** leur aspect diffère un peu et ils ont des dénominations différentes:

Foie = cellules de Küpffer

Moelle osseuse = macrophages médullaires

Rein = cellules mésangiales intraglomérulaires

Cerveau = cellules de la microglie

Séreuses = macrophages des séreuses

Poumon = macrophages alvéolaires

Rate = macrophages sinusaux

Ganglions = macrophages sinusaux (dans les sinus), cellules interdigitées (régions T), cellules folliculaires dendritiques (centres germinatifs)

Os = ostéoclastes multinucléés (bien que certains pensent à une origine non monocyttaire)

Les divers types morphologiques de macrophages et les monocytes constituent *le système des phagocytes mononucléés*.

#### **IV- PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU SYSTEME DES PHAGOCYTES MONONUCLEES**

##### **4.1. Le contenu et les réactions cytochimiques.**

Nombreuses enzymes lysosomiales, des lipides (et des prostaglandines), du Glycogène (noir soudan et PAS positif).

La mise en évidence de certains composants est utile pour le diagnostic en pathologie.

**Myéloperoxydase:** présence de granulations positives dispersées dans le cytoplasme, posées parfois sur le noyau (souvent associées à des granulations négatives)

**Estérases:** butyrate estérase: coloration marron diffuse dans les cellules matures  
Naphtol ASD acétate estérases: coloration sous forme de grains bleus dans les cellules (matures et immatures); inhibition si réaction en présence de fluorure de sodium.

**Lysozyme:** il peut être mise en évidence par cytochimie ou par dosage (sérum et urines): un excès signe une prolifération monocyttaire (réactionnelle ou tumorale).

#### **4.2. Antigènes de surface.**

Antigène pan leucocytaire: CD45

Antigènes myéloïdes: CD33, CD13

Antigène monocytaire: CD14

Molécules d'adhésion: CD4, CD11c (entre autres)

Récepteurs pour le Fc des Ig G (CD64, CD32, et CD16), des IgE (CD23), de fractions du complément.

Forte expression des molécules HLA-DR

Nombreux autres Ag, parfois exprimés seulement sur les macrophages.

### **V- ROLE DES MONOCYTES ET MACROPHAGES DANS LA REPONSE IMMUNITAIRE**

Les macrophages ont 2 grandes fonctions, souvent successives: la phagocytose dont le but est d'éliminer les débris de l'organisme mais également d'englober et de modifier les antigènes, et la présentation de ces Ag modifiés aux lymphocytes T et B.

On les définit alors comme des les cellules présentatrices d'antigènes (APC ou Antigen Presenting Cells). L'activation des histiocytes au cours de ces fonctions est associée à la sécrétion de diverses cytokines.

#### **5.1 La phagocytose = fonction immune naturelle.**

Par **chimiotactisme** les macrophages sont attirés vers un territoire précis, puis adhèrent aux éléments à ingérer (par l'intermédiaire du complément et de divers récepteurs de membrane dont la famille de récepteurs Toll-like qui joue un rôle majeur dans la détection et la reconnaissance des pathogènes).

L'ingestion ou phagocytose des particules produit une vésicule de phagocytose (= phagosome) dans laquelle se vide le contenu des lysosomes (=phagolysosome).

Certains composants ne sont pas digérés totalement et seront associés à des molécules du système HLA, donnant naissance à des peptides antigéniques.

#### **5.2. Initiation de la réponse immune (adaptative) : la fonction APC.**

Les APC (Antigen Presenting Cells) sont trouvés principalement dans la peau (au niveau de l'épiderme se sont les cellules de Langerhans), dans les ganglions, la rate et le thymus.

Après avoir partiellement digéré l'Ag, les peptides antigéniques non digérés sont présentés à la surface externe des APC (couplés aux molécules MHC classe II).

Ces APC migrent dans les **ganglions** et se localisent dans les **régions T** où elles se connectent avec les lymphocytes T (ces APC s'appellent alors **cellules interdigitées**). D'autres APC se localisent plutôt dans les régions B (**centres germinatifs**), et on les appelle **cellules folliculaires dendritiques**.

L'Ag est transmis aux cellules lymphoïdes.

Diverses cytokines sont sécrétées au cours de la réponse immune, stimulant les lymphocytes B et T et les APC ou le recrutement d'histiocytes et monocytes. Diverses cytokines sont sécrétées qui stimulent (ou parfois répriment) la réponse immune.

### 5.3. La réponse inflammatoire.

Acteurs majeurs de la réponse inflammatoire et antitumorale, les monocytes et macrophages peuvent **synthétiser et sécréter de nombreux composants** après stimulation:

- chimioattractants: pour les neutrophiles, monocytes, lymphocytes T
- facteurs stimulant ou régulant la myélopoïèse: G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Il-8
- Interférons: action antivirale et antitumorale
- cytokines stimulant la synthèse de protéines pro inflammatoires (IL-6, également facteur de croissance)
- TGF bêta: limite les réponses immunes, stimule l'angiogenèse.
- TNF alpha: médiateur de la fièvre, anorexie, cachexie, état de choc, fuite capillaire; effet antitumoral et inhibiteur de l'hématopoïèse.

### 5.4. La coagulation sanguine.

Au cours des états inflammatoires les monocytes peuvent produire du facteur tissulaire. Par exemple au cours de l'infection, cette induction est induite par l'endotoxine qui se lie au CD14, et/ou l'activation plaquettaire.